抗菌肽抑制脂多糖诱导的炎症反应

杨颜铱　陈　芸　高　爽　刘　旗　陈　憧　姚淑华　邓俊良*

（四川农业大学动物医学院，动物疫病与人类健康四川省重点实验室，环境公害与动物疾病四川省高校重点实验室，成都 611130）

摘　要：抗菌肽是一种对多重耐药菌株表现出特异性的抗菌机制的小分子多肽。同时，抗菌肽还具有抗炎活性，可以通过直接中和脂多糖（LPS）、抑制生物性炎症因子的产生来减轻炎症反应；亦可通过趋化白细胞、促进免疫细胞增殖等来影响获得性免疫，从而调节宿主免疫系统发挥保护作用。本文综述了近年来 LPS 诱导炎症产生的机制及抗菌肽抑制 LPS 诱导炎症反应的作用机理。

关键词：抗菌肽；脂多糖；炎症因子；抑制炎症机理

中图分类号：S811　　文献标识码：A　　文章编号：1006-267X（2016）00-0000-00

脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）也被称为内毒素，是革兰氏阴性菌外膜的主要成分，被认为是与革兰氏阴性菌感染相关的内毒素休克发病机制中的一个关键分子[1]，多在细胞分裂、死亡或抗生素治疗细菌感染的过程中释放出[2]。LPS 对细菌生存而言必不可少，它通过建立一个有效的渗透性屏障来阻止各种抗菌化合物入侵，包括疏水性抗生素、抗菌肽等[3]。抗菌肽是一种具有生物活性的带正电荷及具备疏水性和两亲性的小分子多肽。研究证实天然的阳离子抗菌肽可以防止细菌、病毒和寄生虫等多种感染[4-5]，还能直接中和 LPS，抑制炎性细胞因子的过度产生和释放从而控制炎症反应，并通过免疫调节减少炎性损伤，在炎症过程中具有重要的作用[6-7]。近段时间以来，抗菌肽因其抗感染性能可作为治疗人类以及动植物疾病的替代药物而备受关注[8]。本文综述了近年来 LPS 诱导炎症产生的机制及抗菌肽抑制 LPS 诱导炎症反应的作用机理。

1　LPS 诱导炎症反应

1.1　LPS 的化学结构

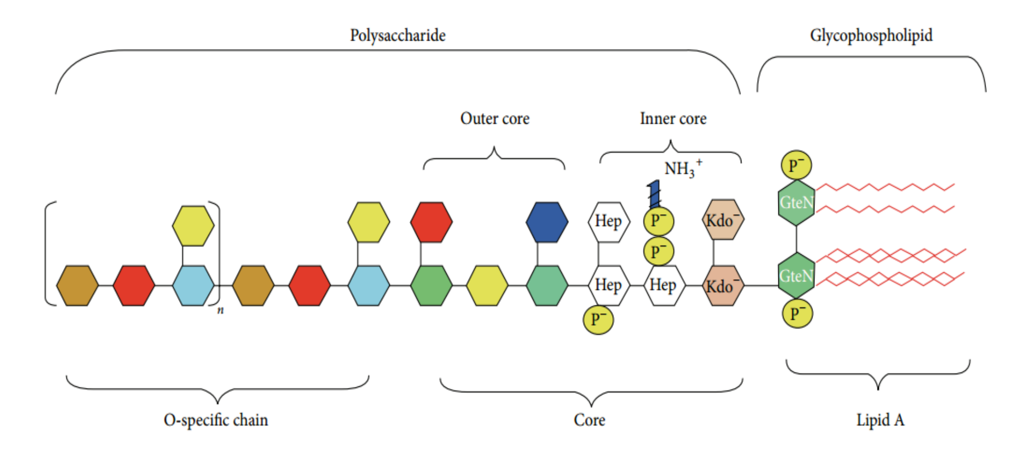
LPS 是革兰氏阴性杆菌细胞壁结构与功能的重要组成部分，由 O–特异性多糖链、核心寡聚糖及类脂 A 构成，是带有负电荷磷酸基团的疏水性长链脂肪酸（图 1）。其中类脂 A 是 LPS 结构中最保守的部分，在 LPS 的生物活性中起主要调控作用[9]。LPS 的核心寡聚糖和磷酸基团都带有负电荷，提示 LPS 对阳性离子具有极高的亲和性[1]。

收稿日期：2016－06－21

基金项目：教育部“长江学者和创新团队发展计划”创新团队项目（IRTO848）；四川农业大学双支计划（03571537）

作者简介：杨颜铱（1991－），女，四川南充人，硕士研究生，从事反刍动物疾病研究。E-mail：ash_lee_love@yeah.net

*通信作者：邓俊良，教授，博士生导师，E-mail： dengjl213@126.com



Polysaccharide：多糖；Glycophospholipid：磷脂；Core：核心寡聚糖；Outer core：外核心寡聚糖；Inner core：内核心寡聚糖；O-specific chain：O–特异性多糖链；Lipid A：类脂 A；Hep：*L*﹣甘油基﹣*D*﹣甘露庚糖 *L*-glycero-*D*-manno-heptose；Kdo：2﹣酮基﹣3﹣脱氧辛酸 2-keto-3-deoxyoctulosonic acid；GlcN：氨基葡萄糖 glucosamine；波浪线为脂肪酸：zig-zag lines mean fatty acids。

图 1　LPS 的化学结构

Fig.1　Chemical structure of LPS[10]

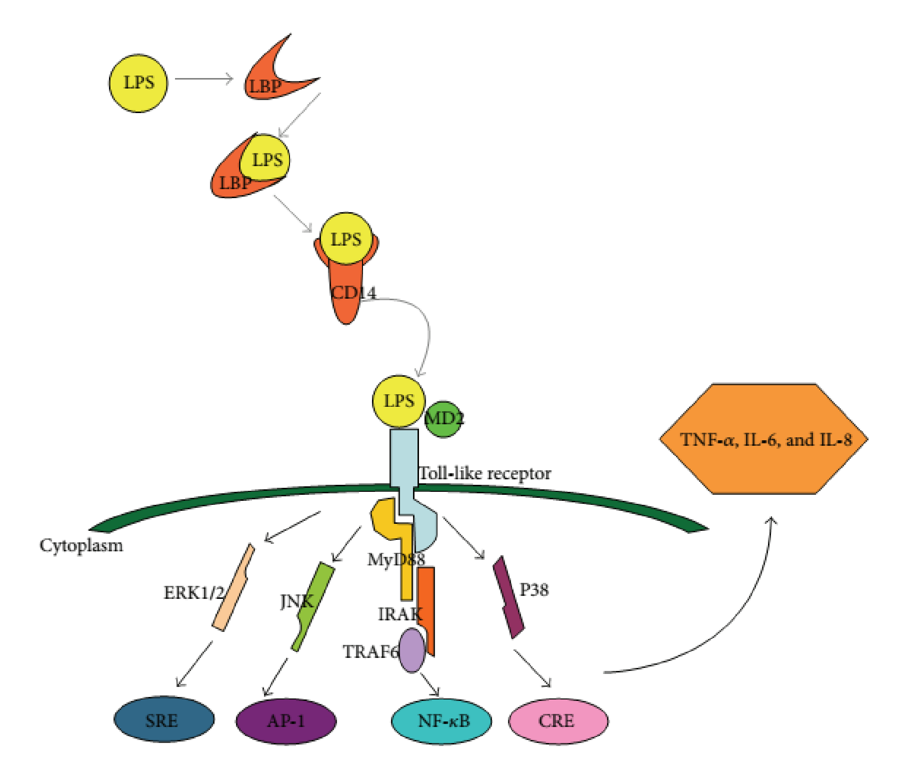
1.2　LPS 诱导炎症反应的信号通路

免疫细胞可识别病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns,PAMPs），在炎症反应中起重要作用[11]。感染时，PAMPs 之一的 LPS 与免疫细胞表面最主要的受体之一——CD14 结合并通过脂多糖结合蛋白（lipopolysaccharide binding protein，LBP）形成 LPS-LBP-CD14 三联复合物作用于 Toll 样受体 4（Toll-like receptors 4，TLR4）从而启动跨膜信号转导，发挥致炎效应[12]。LBP 是一种介导 LPS 与靶细胞表面受体 CD14 结合的关键载体蛋白。LBP 的 N 端是 LBP 与 LPS 的结合位点，尤其是富含疏水性氨基酸和碱性氨基酸的 LBP109~133 位残基容易与 LPS 结合；而 C 端则是其与 CD14 的结合位点。Toll 样受体（Toll-like receptors，TLR）是第 1 个被发现并明确特征的模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR)，TLR4 已被确认为可识别 LPS 的受体[13]。

LPS 参与细胞介导的炎症反应时有 2 条不同的信号转导通路。第 1 条是髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)依赖途径，第 2 条是含有 Toll/(白细胞介素–1)IL-1 受体（TIR）结构域诱导干扰素 β（TRIF）依赖途径，两者都由 LPS 和 TLR4 的关联触发[14]。盛金良等[15]的试验结果表明，LPS 能够很快诱导 *TLR4* 的表达水平升高，在 LPS 作用 20 min 后即达到较高水平，且在整个试验过程中保持较高水平。

LPS/TLR4 信号通道的激活受到多种信号蛋白或受体的调控（图 2）。髓样分化蛋白–2(myeloid differentiation protein-2，MD-2)是一种特殊的外分泌蛋白，能帮助 TLR4 识别 LPS。首先，MD-2 与 TLR4 在免疫细胞表面形成 TLR4-MD-2 复合体，当 LPS 进入血液循环时，LBP 作为载体蛋白将 LPS 传递给 CD14，后者进一步凝集 LPS 并将其呈递给 TLR4-MD-2 复合体。最后，MD-2 识别并与 LPS 结合形成 TLR4-MD-2-LPS 三聚体，激活 TLR4 跨膜信号

通路。MyD88 依赖信号通路的激活导致丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPKs）、抑制性 κB 激酶（inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase，IKK）和核转录因子–κB（nuclear factor-κB，NF-κB)磷酸化，最终导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因子–α（*TNF-α*）、白细胞介素–1β（*IL-1β*）、白细胞介素–6（*IL*-6）、诱导型一氧化氮合酶（*iNOS*），环氧合酶–2（*COX*-2）等的表达[16]。MAPKs 通路主要包括 p38、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase，JNK)和细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）[17]。许多研究表明，抑制 p38、JNK 和 ERK 3 条通路的磷酸化可达到抗炎目的。p38 的激活是促炎细胞因子表达的先决条件，抑制 p38 通路已被证实可在人体内毒素血症中发挥抗炎作用[18]。



LPS：脂多糖 lipopolysaccharide；LBP：脂多糖结合蛋白 lipopolysaccharide binding protein；MD-2：髓样分化蛋白–2 myeloid differentiation protein-2；TLR：Toll 样受体 Toll-like receptor；Cytoplasm：细胞浆；ERK1/2：细胞外调节蛋白激酶 extracellular regulated protein kinases；JNK：c-Jun 氨基末端激酶 c-Jun N-terminal kinase；MyD88：髓样分化因子 88 myeloid differentiation factor 88；IRAK：白细胞介素–1 受体相关激酶 interleukin-1 receptor-associated kinase；TRAF6：肿瘤坏死相关因子 6 tumor necrosis factor receptor-associated factor 6；SRE：血清反应组件 serum response element；AP-1：激活子蛋白–1 activator protein-1；NF-κB：核转录因子–κB nuclear factor-κB；CRE：cAMP 反应组件 cAMP response element；TNF-α：肿瘤坏死因子–α tumor necrosis factor-α；IL-6：白细胞介素–6 interleukin-6；IL-8：白细胞介素–8 interleukin-8。

图 2 LPS 的信号转导途径

Fig.2 Signal transduction pathway of LPS[19]

2 抗菌肽免疫调节功能的分子机制

当 PAMPs 与 PRR 相互作用时，免疫细胞分泌趋化因子及防御素 α 和 LL-37 等抗菌肽[20]。抗菌肽可通过诱导肥大细胞发生脱颗粒作用，释放组胺和前列腺素 D2，引起血管舒张并导

致血液中免疫细胞的释放，进而诱导巨噬细胞凋亡和淋巴细胞活化来调节宿主免疫力。此外，抗菌肽还可以增强成纤维细胞的趋化性，促进内皮细胞和淋巴细胞的增殖，加速伤口愈合。例如，人抗菌肽 LL-37 可与甲酰肽受体 1（FPR1）相互作用使单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和 T 淋巴细胞趋化[21]。研究表明经过活化的 FPR1 和 LL-37 不仅对白细胞有趋化作用，还能增强白细胞的黏附力、吞噬能力，促进氧中间产物的释放，增强对细菌的杀伤力，从而增强免疫力[22]。

3 抗菌肽与 LPS 相互作用时结构与活性的关系

针对抗菌肽的结构与活性关系的详细研究表明，有许多抗菌肽都具备中和 LPS 的活性，但是不同结构的肽中和 LPS 的活性存在着显著的差异。Heinbockel 等[23]研究了 Hbγ-35 和 Pep19-2.5 2 种抗菌肽对 LPS 聚合构造的影响。Hbγ-35 作用时 LPS 被分解为立方体结构，且 Hbγ-35 增加了 LPS 诱导的人体单核细胞分泌 TNF-α。与之相反的是，Pep19-2.5 使 LPS 从立方体结构转变成多层结构，从而抑制了 TNF-α 分泌。

Kaconis 等[24]研究了一系列合成肽对 LPS 的中和作用，表明 LPS 形成多层结构的能力与抑制 LPS 刺激产生细胞因子直接相关，且合成肽与 LPS 的结合在抗菌肽的抗菌活性和抗炎活性均起着重要的作用。rBPI21 是中性粒细胞 N 末端的杀菌/通透性增加蛋白（bactericidal/permeability-increasing protein，BPI）片段，它能够选择性的抑制革兰氏阴性菌，且对 LPS 有很强的亲和力。rBPI21 在与 LPS 相互作用时可引起含有丰富的磷脂酰胆碱的革兰阴性细菌膜泄漏[25]。

事实上，许多在结构上不够优化的天然抗菌肽，可以通过适当地进行氨基酸取代改善其活性[26]。例如 Nan 等[27]将抗菌肽 LL-37 的类似物 a4 中 5、15 位的苯丙氨酸替换为色氨酸后显著提高了它中和 LPS 的活性。

Singh 等[28]通过一系列来源于 S1 肽酶的抗菌肽来探究静电作用在抗菌肽与 LPS 相互作用时发挥的作用，证实在很大程度上抗菌肽与磷脂膜结合是依赖于肽的两亲性构象，而与 LPS 结合则取决于抗菌肽的净电荷及疏水性。同样，Andrä 等[29]报道 LPS 与抗菌肽 NK-2 结合时不仅依靠静电作用，疏水作用也非常关键。Lee 等[30]根据牛源抗菌肽 BAMP-27 合成了一种含 18 个氨基酸残基的肽，BAMP-18 以及其类似物（BAMP-18-W、BAMP-18-L、BAMP-18-I 和 BAMP-18-F）。结果证实 BAMP-18 及类似物能明显抑制 TNF-α 和一氧化氮（NO）。尽管 BMAP-18-W 疏水性低于 BMAP-18-L，其中和 LPS 的能力却更强。说明抗菌肽中和 LPS 的活性不仅与携带的正电荷数及疏水性有关，还存在其他的影响因素。

4 抗菌肽直接中和 LPS 的作用机制

抗菌肽来源众多，包括来源于昆虫的天蚕素与蜂毒素的混合抗菌肽 CEMA、人抗菌肽 LL-37、牛源抗菌肽 BAMP-27、合成的小分子阳离子抗菌肽等，其中大多数抗菌肽都被证实能显著抑制 LPS 致炎症反应，并防止内毒素血症[31]。

Fang 等[32]试验表明，成熟的 U937 细胞在受到 LPS 刺激后会激活 NF-κB 通路并释放

TNF-α。当 U937 细胞与 LBP、LPS 共同处理时，NF-κB 活化的程度及 *TNF-α* 的表达量均显著升高。证实 LBP 能加剧 LPS 诱导的炎症反应。而多肽 P1 和 MP12 对 LPS-LBP 复合物诱导的 NF-κB 的活化和 *TNF-α* 表达的具有明显的抑制作用，均较 LPS 单独处理时更低。证实多肽 P1 和 MP12 可以和 CD14 与 LBP 结合位点结合，阻止 LPS 和 CD14 通过 LBP 结合，抑制 LPS 释放炎症因子。

Nagaoka 等[33]研究表明，抗菌肽 CAP18、CAP11 以及 LL-37 均可抑制 LPS 与 CD14 结合从而抑制 LPS 诱导巨噬细胞表达产生 TNF-α。表明抗菌肽不仅可以结合 LPS，也可以和免疫细胞膜受体 CD14 结合从而此抑制 LPS 诱导炎症。最近，该团队的研究显示，LL-37 通过抑制 LPS 受体复合物的集合以及受体 CD14、TLR4 和磷酸化的 JNK 来阻止 LPS 诱导内皮细胞凋亡[34]。应当指出的是，LL-37 对 TNF-α 的表达调控机制是有待进一步研究的。一方面，LL-37 显示出很强的预防内毒素休克小鼠模型合成 TNF-α 的能力；另一方面，Bąbolewska 等[35]最近的研究表明 LL-37 可诱导大鼠结缔组织中成熟的肥大细胞脱粒与迁移，并刺激这些细胞合成多种细胞因子，其中包括 TNF-α。

Liu 等[36]报道，CLP-19 通过与 LPS 竞争结合 LBP 从而抑制 LPS 诱导炎症反应信号通路，明显减少细胞因子 TNF-α 的释放。而当抗菌肽、LPS 和 LBP 三者同时存在时，抗菌肽能够成功阻止 LPS 结合 LBP 但很少分解 LPS-LBP 复合物。Monisha[37]发现，预处理后的抗菌肽 MBI-28 与吞噬细胞共同培养 1 h，除去上清液后在新的培养基中加入 LPS，MBI-28 仍然能够抑制巨噬细胞表达产生的 TNF-α，提示抗菌肽还存在另外一个机制抑制 LPS 诱导的炎症，具体的作用机制还需进一步的研究。

最近的研究表明 LL-37 对细胞凋亡拥有惊人的抑制能力，败血性休克的另一个特点就是 LPS 和 ATP 通过促进半胱氨酸特异性蛋白水解酶 1（cystein aspartate-specific proteases 1,*caspase*-1）的过表达导致细胞死亡，大量的促炎性细胞因子包括 IL-1β 在级联反应的作用下细胞外释放，其中 IL-1β 是引起全身性休克组织损伤的主要因子。Hu 等[38]就证实了 LL-37 不仅可以抑制 LPS 结合 CD14 和 TLR4，还能够抑制 ATP 驱动的 P2X7 受体激活以及 caspase-1 的形成。

Swangchan 等[39]试验证明，牛子宫内膜细胞在受到 LPS 刺激时，舌抗菌肽（*LAP*）、气管抗菌肽（*TAP*）、*S*100*A*8、*S*100*A*9 和 *S*100*A*12 等的 mRNA 含量会增加，表明发生炎症时，抗菌肽的基因表达将会被上调。同时也证实了抗菌肽的一些基因（*TAP* 和 *S*100*A*9 等）可作为子宫炎症的诊断标志物。

Kim 等[40]在原有的抗菌肽 GNU7 基础上加入几种设计合理的 LPS 靶向肽，包括乳铁蛋白 28~34 位的氨基酸（Lf28~34），BPI 的 84~99 位氨基酸（BPI84~99）以及从头合成肽（Syn），从而合成了 Lf-GNU7、BPI-GNU7、Syn-GNU7 3 种合成抗菌肽。试验结果证明，与 GNU7 相比，合成肽的抗菌活性提升了 8~32 倍，其中 SYN-GNU7 具有最强的中和 LPS 及抗炎活性。说明在原有抗菌肽的基础上加入少量 LPS 靶向肽可显著提高抗菌肽的抗炎活性。

抗菌肽抗炎的作用模式比较复杂，包含多个分子机制。较为重要的有如下 3 种：1)通过阻塞 LPS 脂质 A 的抗原表位来防止 LPS 与 LBP 结合从而避免 NF-κB 通路激活；2)通过抗菌肽的吸附作用使巨噬细胞和单核细胞膜的正电荷积聚，反过来使膜与 LPS 结合；3)抗菌肽引发的吞噬作用，中和电荷以及破坏 LPS 集合物[41]。

5 小 结

近年来的研究证实抗菌肽具备良好的抑制炎症以及治疗 LPS 引起的败血性休克的潜能。此外，抗菌肽还可以调节炎症相关信号通路和转录因子、调节免疫活性相关分子，调节机体免疫功能来实现抗炎作用。虽然抗菌肽的应用前景广阔，但就目前而言大规模应用还暂时不可行，部分阳离子抗菌肽的细胞毒性问题[42]、抗菌肽的不稳定性[43-44]等都亟待解决。随着对抗菌肽研究的不断深入，不断开发合适的抗菌肽剂型，将为其在炎症的临床治疗带来更为广阔的应用前景，有望作为新的抗炎药物应用于各种炎症性疾病的治疗。

参考文献：

[1] RAETZ C R H,WHITFIELD C.Lipopolysaccharide endotoxins[J].Annual Review of Biochemistry,2002,71:635–700.

[2] HANCOCK R E,SCOTT M G.The role of antimicrobial peptides in animal defenses[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2000,97(16):8856–8861.

[3] ROSENFELD Y,SHAI Y.Lipopolysaccharide (Endotoxin)-host defense antibacterial peptides interactions:role in bacterial resistance and prevention of sepsis[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)：Biomembranes,2006,1758(9):1513–1522.

[4] RAJANBABU V,CHEN J Y.Antiviral function of tilapia hepcidin 1-5 and its modulation of immune-related gene expressions against infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) in Chinook salmon embryo (CHSE)-214 cells[J].Fish & Shellfish Immunology,2011,30(1):39–44.

[5] ARNETT E,LEHRER R I,PRATIKHYA P,et al.Defensins enable macrophages to inhibit the intracellular proliferation of *Listeria monocytogenes*[J].Cellular Microbiology,2011,13(4):635–651.

[6] BROWN K L,POON G F,BIRKENHEAD D,et al.Host defense peptide LL-37 selectively reduces proinflammatory macrophage responses[J].The Journal of Immunology,2011,186(9):5497–5505.

[7] CHANDRA A,SRIVASTAVA R K,KASHYAP M P,et al.The anti-inflammatory and antibacterial basis of human omental defense:selective expression of cytokines and antimicrobial peptides[J].PLoS One,2011,6(5):e20446.

[8] MANGONI M L,EPAND R F,ROSENFELD Y,et al.Lipopolysaccharide,a key molecule involved in the synergism between temporins in inhibiting bacterial growth and in endotoxin neutralization[J].Journal of Biological Chemistry,2008,283(34):22907–22917.

[9] COHEN J.The immunopathogenesis of sepsis[J].Nature,2002,420(6917):885–891.

[10] CAROFF M,KARIBIAN D,CAVAILLON J M,et al.Structural and functional analyses of

bacterial lipopolysaccharides[J].Microbes and Infection,2002,4(9):915–926.

[11] BERNARDINO A L F,MYERS T A,ALVAREZ X,et al.Toll-like receptors:insights into their possible role in the pathogenesis of lyme neuroborreliosis[J].Infection and Immunity,2008,76(10):4385–4395.

[12] ZWEIGNER J,SCHUMANN R R,WEBER J R.The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response[J].Microbes and Infection,2006,8(3):946–952.

[13] KAYAGAKI N,WONG M T,STOWE I B,et al.Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4[J].Science,2013,341(6151):1246–1249.

[14] KAWAI T,AKIRA S.The role of pattern-recognition receptors in innate immunity:update on Toll-like receptors[J].Nature Immunology,2010,11(5):373–384.

[15] 盛金良,陈创夫,杨霞,等.绵羊 Toll 样受体家庭在肺泡巨噬细胞的分布及脂多糖(LPS)刺激对 TLR2、TLR4 表达的影响[J].华北农学报,2010,25(1):30–35.

[16] WANG D H,XU N N,ZHANG Z B,et al.Sophocarpine displays anti-inflammatory effect via inhibiting TLR4 and TLR4 downstream pathways on LPS-induced mastitis in the mammary gland of mice[J].International Immunopharmacology,2016,35:111–118.

[17] CARNEIRO D M V F,DOMINGUES P F,VAZ A K.Innate immunity of the bovine mammary gland:response to infection[J].Ciência Rural,2009,39(6):1934–1943.

[18] LI D P,FU Y H,ZHANG W,et al.Salidroside attenuates inflammatory responses by suppressing nuclear factor-κB and mitogen activated protein kinases activation in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice[J].Inflammation Research,2013,62(1):9–15.

[19] SUN Y,SHANG D.Inhibitory effects of antimicrobial peptides on lipopolysaccharide-induced inflammation[J].Mediators of Inflammation,2014,2015:167572.

[20] KARAPETYAN A V,KLYACHKIN Y M,SELIM S,et al.Bioactive lipids and cationic antimicrobial peptides as new potential regulators for trafficking of bone marrow-derived stem cells in patients with acute myocardial infarction[J].Stem Cells and Development,2013,22(11):1645–1656.

[21] SCOTT M G,DULLAGHAN E,MOOKHERJEE N,et al.An anti-infective peptide that selectively modulates the innate immune response[J].Nature Biotechnology,2007,25(4):465–472.

[22] LEE H Y,BAE Y S.The anti-infective peptide,innate defense-regulator peptide,stimulates neutrophil chemotaxis via a formyl peptide receptor[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2008,369(2):573–578.

[23] HEINBOCKEL L,PALACIOS-CHAVES L,ALEXANDER C,et al.Mechanism of Hbγ-35-induced an increase in the activation of the human immune system by endotoxins[J].Innate Immunity,2015,21(3):305–313.

[24] KACONIS Y,KOWALSKI I,HOWE J,et al.Biophysical mechanisms of endotoxin neutralization by cationic amphiphilic peptides[J].Biophysical Journal,2011,100(11):2652–2661.

[25] CHEN C Z,OU C Y,WANG R H,et al.The role of bactericidal/permeability-increasing protein in men with chronic obstructive pulmonary disease[J].Journal of Chronic Obstructive

Pulmonary Disease,2012,9(2):197–202.
[26] HILPERT K,ELLIOTT M R,VOLKMER-ENGERT R,et al.Sequence requirements and an optimization strategy for short antimicrobial peptides[J].Chemistry & Biology,2006,13(10):1101–1107.
[27] NAN Y H,BANG J K,JACOB B,et al.Prokaryotic selectivity and LPS-neutralizing activity of short antimicrobial peptides designed from the human antimicrobial peptide LL-37[J].Peptides,2012,35(2):239–247.
[28] SINGH S,KASETTY G,SCHMIDTCHEN A,et al.Membrane and lipopolysaccharide interactions of C-terminal peptides from S1 peptidases[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Biomembranes,2012,1818(9):2244–2251.
[29] ANDRÄ J,KOCH M H J,BARTELS R,et al.Biophysical characterization of endotoxin inactivation by NK-2,an antimicrobial peptide derived from mammalian NK-lysin[J].Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2004,48(5):1593–1599.
[30] LEE E K,KIM Y C,NAN Y H,et al.Cell selectivity,mechanism of action and LPS-neutralizing activity of bovine myeloid antimicrobial peptide-18 (BMAP-18) and its analogs[J].Peptides,2011,32(6):1123–1130.
[31] MOOKHERJEE N,HANCOCK R E W.Cationic host defence peptides:innate immune regulatory peptides as a novel approach for treating infections[J].Cellular and Molecular Life Sciences,2007,64(7/8):922–933.
[32] FANG L,XU Z,WANG G S,et al.Directed evolution of an LBP/CD14 inhibitory peptide and its anti-endotoxin activity[J].2014,9(7):e101406.
[33] NAGAOKA I,HIROTA S,NIYONSABA F,et al.Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF-α by blocking the binding of LPS to $CD14^+$ cells[J].The Journal of Immunology,2001,167(6):3329–3338.
[34] SUZUKI K,MURAKAMI T,KUWAHARA-ARAI K,et al.Human anti-microbial cathelicidin peptide LL-37 suppresses the LPS-induced apoptosis of endothelial cells[J].International Immunology,2011,23(3):185–193.
[35] BĄBOLEWSKA E,BRZEZIŃSKA-BŁASZCZYKE E.Human-derived cathelicidin LL-37 directly activates mast cells to proinflammatory mediator synthesis and migratory response[J].Cellular Immunology,2015,293(2):67–73.
[36] LIU Y,NI B,REN J D,et al.Cyclic Limulus anti-lipopolysaccharide (LPS) factor-derived peptide CLP-19 antagonizes LPS function by blocking binding to LPS binding protein[J].Biological and Pharmaceutical Bulletin,2011,34(11):1678–1683.
[37] MONISHA G S.Comparison of structurally related peptides in their antimicrobial and anti-endotoxic activity[D].Master’s thesis.Vancouver:University of British Columbia,1998.
[38] HU Z S,MURAKAMI T,SUZUKI K,et al.Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the LPS/ATP-induced pyroptosis of macrophages by dual mechanism[J].PLoS One,2014,9(1):e85765.

[39] SWANGCHAN-UTHAI T,LAVENDER C R M,CHENG Z R,et al.Time course of defense mechanisms in bovine endometrium in response to lipopolysaccharide[J].Biology of Reproduction,2012,87(6):135.

[40] KIM H,JANG J H,KIM S C,et al.Enhancement of the antimicrobial activity and selectivity of GNU7 against Gram-negative bacteria by fusion with LPS-targeting peptide[J].Peptides,2016,82:60–66.

[41] SCHMIDTCHEN A,MALMSTEN M.(Lipo) polysaccharide interactions of antimicrobial peptides[J].Journal of Colloid and Interface Science,2015,449:136–142.

[42] LI H,WANG Y Y,ZHANG H Q,et al.Yohimbine enhances protection of berberine against LPS-induced mouse lethality through multiple mechanisms[J].PLoS One,2012,7(12):e52863.

[43] MICHALOPOULOS A,FALAGAS M E.Colistin and polymyxin B in critical care[J].Critical Care Clinics,2008,24(2):377–391.

[44] ALBADA H B,PROCHNOW P,BOBERSKY S,et al.Short antibacterial peptides with significantly reduced hemolytic activity can be identified by a systematic *L*-to-*D* exchange scan of their amino acid residues[J].ACS Combinatorial Science,2013,15(11):585–592.

Inhibitory Effects of Antimicrobial Peptides on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation

YANG Yanyi CHEN Yun GAO Shuang LIU Qi CHEN Chong YAO Shuhua DENG Junliang*

(*Key Laboratory of Animal Disease & Human Health of Sichuan Province, Key Laboratory of Environmental Hazard and Animal Disease of Sichuan Province, College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Chengdu* 611130, *China*)

Abstract: Antimicrobial peptides (AMPs) are a kind of small molecular polypeptide which show the specific antibacterial mechanism to multiple drug-resistant strains. In addition, with anti-inflammatory activity, AMPs relieve inflammation by directly neutralizing lipopolysaccharide (LPS) and inhibiting the release of biological inflammatory factors. Meanwhile, they also affect the acquired immunity through the chemotaxis of leukocytes and promoting the proliferation of the immune cells to adjust the host immune system and play a protective role. This essay summarized the mechanism of LPS induced inflammation and the AMPs to inhibit LPS induced inflammation in recent years.

Key words: AMPs; LPS; inflammatory factors; mechanism of inhibiting inflammation

---

*Corresponding author, professor, E-mail: dengjl213@126.com (责任编辑 田艳明)